

ГЛАВА 1

Общая характеристика системных васкулитов

Дядык А.И., Багрий А.Э., Холопов Л.С.

1.1. Определение

Первичные системные васкулиты (СВ) — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся воспалением и некрозом сосудистой стенки; при этом в патологический процесс могут вовлекаться сосуды всех калибров (от аорты до капилляров). Спектр клинических проявлений, течение и прогноз СВ определяются видом васкулита, типом, размером и локализацией вовлеченных в патологический процесс сосудов и особенностями их поражения.

Общепринято выделение первичных и вторичных васкулитов. Термином «первичные СВ» обозначаются заболевания, являющиеся самостоятельными. Васкулиты, ассоциируемые с другими заболеваниями, воздействием лекарственных препаратов или различных токсических агентов, рассматриваются как вторичные. К ним относятся васкулиты, вызываемые бактериальными и вирусными инфекционными агентами (гепатиты В и С, инфекционный эндокардит, сепсис, ВИЧ и др.); развивающиеся при системных заболеваниях соединительной ткани или злокачественных новообразованиях [1, 4, 9–11, 17, 25–27].

СВ присущ ряд общих характеристик, включающих:

- неизвестную этиологию;
- сложный, неоднозначный и недостаточно изученный патогенез;
- полиорганность поражения;
- быстрое прогрессирование и неблагоприятный прогноз (без проведения адекватной терапии);

— высокую частоту обострений после достижения полной ремиссии с возможным поражением ранее интактных органов и систем;

— благоприятный эффект иммуносупрессивной терапии, включающей глюкокортикоиды и препараты цитотоксического действия (ПЦТД) — цитостатики [2, 9–11, 17, 25–27].

1.2. Эпидемиология

В недавних эпидемиологических исследованиях показано, что СВ не являются редкими заболеваниями, а их распространенность прогрессивно повышается. В целом частота СВ превышает 100 новых случаев на 1 млн населения (очевидно, истинная распространенность существенно выше). СВ наблюдаются как у детей, так и у взрослых обоих полов.

Распространенность отдельных типов СВ существенно отличается среди лиц разной национальной принадлежности, пола и возраста. Так, гигантоклеточный артериит обычно развивается в пожилом возрасте (старше 60 лет), чаще встречается у населения Скандинавии, чем в Африке и Японии. Артериит Такаясу и болезнь Бюргера преобладают среди СВ в Японии. В Японии около 5000 больных артериитом Такаясу, среди которых 90 % составляют женщины. Микроскопический полиангиит в Японии преобладает среди васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и наблюдается чаще, чем в Европе, где выше удельный вес гранулематоза Вегенера, частота которого составляет в Великобритании 106 случаев на 1 млн населения. Частота узелкового полиартериита в Великобритании — 4,6, а на Аляске — 77 случаев на 1 млн. Болезнь Kawasaki наблюдается преимущественно у детей в возрасте до 2 лет и значительно реже — после 5 лет. АНЦА-ассоциированные васкулиты развиваются у лиц старше 40 лет, а пик развития гигантоклеточного артериита приходится примерно на 70 лет [3, 7, 10, 26, 27].

1.3. Этиология и патогенез

Этиология СВ остается неизвестной. Активно обсуждается возможная роль вирусной или бактериальной инфекции. Однако не представлено достаточно убедительных доказательств этиологической связи СВ с каким-либо вирусным или бактериальным агентом [3, 9, 17, 19, 20].

Патогенез СВ представляется комплексным, включающим множество механизмов, и остается недостаточно изученным. При различных СВ роль иммунного ответа в сосудистом поражении варьируема.

В настоящее время в развитии СВ предполагаются следующие ведущие факторы:

- формирование патогенных иммунных комплексов и их депозиция в сосудистую стенку и/или образование иммунных комплексов *in situ*;

- образование аутоантител к АНЦА с активацией и адгезией нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, индуцирующее повреждение последних;

- формирование аутоантител к антигенам стенок сосудов;

- иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами [2, 9–11, 17, 19, 20, 27].

Наряду с перечисленными фундаментальными механизмами в возникновении, становлении и прогрессировании СВ важная роль отводится также:

- прямым воздействиям различных инфекционных агентов на сосудистую стенку;

- многообразным локальным и системным эффектам высвобождаемых воспалительных медиаторов и цитокинов;

- коагуляционным и вазоспастическим нарушениям;

- процессам взаимодействия эндотелиальных клеток и лейкоцитов с высвобождением широкого спектра переформированных и вновь синтезируемых адгезивных молекул [1, 10, 19, 20, 27].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что приведенные выше механизмы ведут к активации эндотелиальных клеток, что может индуцировать такие осложнения, как ишемия и/или окклюзия, ведущие к нарушению перфузии и повреждению органов и тканей, вовлеченных в патологический процесс.

Удельный вес и характер комбинаций перечисленных патофизиологических процессов широко варьируют в зависимости от вида СВ, особенностей пораженных сосудистых бассейнов, активности и давности процесса.

В основе СВ, характеризующихся преимущественно **иммунокомплексным** генезом, лежит формирование в циркуляции с последующим депонированием в структурах стенки сосудов патологических иммунных комплексов и/или локальное формирование иммунных комплексов (*in situ*). Депонирование (и/или формирование *in situ*) иммунных

комплексов сопровождается активацией гуморальных воспалительных медиаторных систем (комплемента, коагуляционно-фибринолитической, кининовой), привлечением и активацией нейтрофилов и моноцитов с высвобождением токсических свободных кислородных радикалов и протеолитических энзимов, что обуславливает развитие локального и системного воспалительного процесса. Определенная роль в процессе депонирования иммунных комплексов в стенке сосудов отводится нарушениям систем эритроцитарного и макрофагального транспорта и элиминации иммунных комплексов из циркуляции; повышенной сосудистой проницаемости; воздействию таких цитокинов, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерферон- γ .

Преимущественно иммунокомплексный патогенетический механизм считается ведущим при таких СВ, как пурпура Шенлейна — Геноха, криоглобулинемический васкулит, узелковый полиартериит.

В эксперименте показано, что иммунные комплексы индуцируют повреждение эндотелия со стороны просвета сосудов, а не из периваскулярных отделов.

Образование и циркуляция **аутоантител, направленных против антигенов стенки сосудов** (например, антиэндотелиальных аутоантител, аутоантител к базальным мембранам капилляров), ведет к локальному формированию иммунных комплексов непосредственно в этих зонах (*in situ*). Сформированные *in situ* иммунные комплексы обуславливают каскадную активацию перечисленных выше медиаторных вазоактивных и воспалительных систем, индуцирующих процессы лизиса и апоптоза клеток в структурах-мишенях, а также способствующих развитию и становлению некротизирующего воспалительного процесса.

Иммунным **реакциям, опосредованным Т-лимфоцитами**, отводится основная роль при СВ, характеризующихся формированием гранулематозного воспаления (например, при гранулематозе Вегенера). Клеточный состав гранулем при этом представлен в первую очередь Т-лимфоцитами (как CD4+, так и CD8+ клетками) и инфильтрацией макрофагов. Точные механизмы возникновения Т-клеточно-опосредованного иммунного воспаления при СВ остаются недостаточно установленными; предполагается, что важную роль могут играть нарушения процессов распознавания антигенов Т-лимфоцитами (в частности, нарушения функции антигенпрезентирующих клеток, дефекты антигенпрезентирующих молекул класса HLA-DR) и, возможно, другие изменения.

Т-клеточные механизмы, индуцированные различными факторами (более вероятно, инфекционными агентами), рассматриваются как ведущие при гигантоклеточном артериите. При этом дендритические клетки, имеющиеся в адвентиции и медиі кровеносных сосудов, представляются потентными антигенпрезентирующими клетками, способными активировать CD4+ Т-клетки, под влиянием которых развивается сосудистое повреждение вследствие привлечения макрофагов и моноцитов в сосудистую стенку. Эти клетки индуцируют системное воспаление посредством высвобождения таких цитокинов, как ИЛ-1 и ИЛ-6. Тканевые резидентные Т-клетки также высвобождают интерферон- γ , являющийся ключевым провоспалительным цитокином, участвующим в патогенезе гигантоклеточного артериита. Развившееся воспаление под влиянием Т-клеток, макрофагов и провоспалительных цитокинов, высвобождающихся из этих клеток, ведет к интенсивному утолщению интимы и окклюзии сосудов. Тромбоцитарный фактор роста и фактор роста сосудистого эндотелия играют ключевую роль в сужении/окклюзии сосудов, что характерно для гигантоклеточного артериита [11].

В патогенезе некротизирующих СВ, протекающих с поражением артерий малого калибра, артериол и капилляров, ведущее место отводится образованию антител к **АНЦА с последующим развитием опосредованного нейтрофилами повреждения эндотелиальных клеток**. Эти варианты СВ обычно характеризуются отсутствием иммуноморфологических свидетельств депонирования циркулирующих иммунных комплексов в структурах стенки сосудов или их локального образования *in situ*, а также отсутствием доказательств формирования лимфоцитарных и макрофагальных инфильтратов. На этом основании обсуждаемую группу СВ с патофизиологических позиций принято обозначать термином «скуднойиммунный» (*pauci-immune*), значение которого определяется как отсутствие доказательств непосредственной повреждающей роли иммунных комплексов и Т-лимфоцитов в реализации воспалительного процесса в стенке сосудов.

Термином «АНЦА» обозначают аутоантитела, специфичные по отношению к протеинам, находящимся внутри цитоплазматических гранул нейтрофилов и лизосом моноцитов. В сыворотке крови больных СВ эти аутоантитела выявляются с помощью непрямой иммунофлюоресцентной микроскопии. При оценке результатов этого исследования выделяют два различных типа АНЦА: цитоплазматическое окрашивание (выявляющее Ц-АНЦА) и перинуклеарное окрашивание (характерное для П-АНЦА). Использование иммунохимических методов

исследования (таких как ELISA — энзимсвязанное иммуносорбентное или RIA — радиоиммунное) дает возможность определить Ц-АНЦА как специфичные по отношению к протеиназе-3 нейтрофилов и моноцитов, а П-АНЦА — как специфичные к миелопероксидазе.

В соответствии с одной из наиболее обоснованных гипотез развития АНЦА-ассоциированных васкулитов в ходе взаимодействия АНЦА с цитоплазматическими антигенами протеиназы-3 и миелопероксидазы нейтрофилов индуцируется адгезия последних к стенке сосудов, а также их дегрануляция с образованием свободных кислородных радикалов, токсических гранулярных продуктов и активацией каскадных воспалительных систем.

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования подтверждают патогенетическую роль аутоиммунных ответов к протеиназе-3 и миелопероксидазе при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Эти аутоантитела могут быть ответственны за развитие некротизирующего васкулита малых сосудов, а дисрегуляция Т-клеточного гомеостаза может обуславливать развитие гранулематозного воспаления [16].

Повреждающее воздействие на эндотелиальные клетки стенок сосудов инфекционных агентов может явиться важным фактором патогенеза различных СВ вследствие:

- облегчения депонирования иммунных комплексов;
- усиления адгезии и локальной пролиферации лейкоцитов;
- увеличения экспрессии генов II класса главного комплекса гистосовместимости, что способствует улучшению презентации антигенов макрофагами;
- повышения высвобождения воспалительных цитокинов.

К числу инфекционных агентов с установленными прямыми и/или опосредованными повреждающими эффектами при СВ относят *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Mycobacterium*, *Borrellia burgdorferi*, *Pseudomonas*, *Varicella zoster*, *Hepatitis A, B, C*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, *Parvovirus*, *Human Immunodeficiency virus*.

Возникновение и прогрессирование воспалительного процесса в стенках сосудов сопровождается развитием комплекса коагуляционных нарушений, степень и выраженность которых при различных СВ значительно варьируют, создавая широкий спектр (от умеренных до тяжелых) нарушений, ассоциированных с развитием ишемической или окклюзирующей васкулопатии. Ведущим фактором, определяющим возникновение коагуляционных нарушений при СВ, считают активацию эндотелиальных клеток в процессе воспаления с увели-

чением их прокоагулянтной способности. Это проявляется увеличением экспрессии тканевого фактора, связывающего VIIa фактор свертывания; снижением экспрессии тромбомодулина; повышением синтеза и уменьшением высвобождения ингибитора тканевого активатора плазминогена типа I. Важную роль в развитии коагуляционных нарушений при некоторых СВ также играют гиперфибриногенемия, сниженная фибринолитическая активность плазмы, тромбоцитоз, повышение сывороточных уровней продуцируемых тромбоцитами β -тромбоглобулинов.

Воспаление стенки сосуда характеризуется активным синтезом и высвобождением в циркуляцию разнообразных **вазоактивных медиаторов**, оказывающих стимулирующее влияние на тромбогенез, усиливающих хемотаксис и пролиферацию лейкоцитов, способствующих активации комплемента и усилению протеолиза и в конечном итоге усугубляющих процессы тканевого повреждения. Наряду с секрецией вазоактивных медиаторов важную роль в становлении и персистенции воспалительного процесса при СВ отводят **взаимодействию эндотелиальных клеток и лейкоцитов с высвобождением широкого спектра перестроированных и вновь синтезируемых адгезивных молекул**. Каскадные процессы взаимодействия комплексов адгезивных молекул (суперсемейств селектинов, интегринов и других), в свою очередь, дополнительно стимулируют активацию лейкоцитов и эндотелиальных клеток, способствуя разворачиванию некротизирующего воспаления и окклюзии сосудов [8–10, 12, 16, 17, 19–21, 27].

1.4. Классификация СВ

В 1990 г. Американская коллегия ревматологов (АКР) предложила критерии для классификации семи первичных системных васкулитов, включающих гигантоклеточный артериит, артериит Такаюсу, гранулематоз Вегенера, синдром Чарга — Стросса, узелковый полиартериит, пурпuru Шенлейна — Геноха и гиперчувствительный васкулит [7–9]. Эти критерии характеризуются довольно высокой чувствительностью и специфичностью для гигантоклеточного артериита и синдрома Чарга — Стросса. Однако диагностические возможности этих критериев в практической деятельности ревматологов и терапевтов оказались недостаточно валидными при большинстве СВ [7, 9, 17, 22].

Использование критериев АКР приемлемо при проведении эпидемиологических и клинических исследований, но не с диагностической целью в связи с тремя основными недостатками:

- отсутствием среди рассматриваемых СВ микроскопического полиангиита;
- отсутствием АНЦА в качестве диагностических маркеров при гранулематозе Вегенера и синдроме Чарга — Стросса, а также при узелковом полиартериите (отсутствие при последнем АНЦА);
- некорректным использованием практическими врачами критериев АКР как золотого стандарта в диагностике СВ.

По мнению авторитетных ревматологов M. Gonzalez-Gay, C. Garcia-Roig и многих других, классификационные критерии АКР не должны рассматриваться как диагностические, но могут быть использованы в эпидемиологических исследованиях [5, 7, 9, 18].

В 1994 г. на согласительной конференции в Чапел-Хилл (СНСС — Chapel Hill Consensus Conference), посвященной номенклатуре СВ, были приняты определения различных васкулитов [9]. Также было предложено определение микроскопического полиангиита, характеризующегося преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул или артериол). Напротив, классическому узелковому полиартерииту присуще вовлечение в патологический процесс артерий среднего или малого калибра, включающих капилляры, артериолы или венулы, без развития гломерулонефрита или васкулитов.

Первичные СВ согласно рекомендациям СНСС классифицируются на три подгруппы, в соответствии с размером сосудов, вовлеченных в патологический процесс:

- васкулиты с преимущественным поражением сосудов крупного калибра;
- васкулиты с преимущественным поражением сосудов среднего или мелкого калибра;
- васкулиты, характеризующиеся преимущественным поражением сосудов мелкого калибра [9].

В табл. 1.1 представлены деление, названия и краткие характеристики васкулитов, принятых на СНСС, посвященной номенклатуре СВ.

В связи с отсутствием валидных диагностических критериев для СВ классификационные критерии АКР и определения (номенклатура) СНСС часто в практической деятельности используются в диагностических целях в качестве альтернативы [5, 7].

Таблица 1.1. Краткая характеристика СВ [9, 14–16]

Название	Характеристика
1	2
<i>Васкулиты, поражающие крупные сосуды*</i>	
Гигантоклеточный (височный) артериит	Гранулематозный артериит аорты и ее крупных ветвей со склонностью к поражению экстракраниальных ветвей сонной артерии. Часто поражаются височные артерии. Обычно наблюдается у пациентов старше 50–60 лет и часто ассоциируется с ревматической полимиалгией
Артериит Такаясу	Хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением аорты и ее главных ветвей, легочных и коронарных артерий. Обычно наблюдается у женщин детородного периода с пиком начала в третьем десятилетии
<i>Васкулиты, поражающие сосуды средних размеров*</i>	
Узелковый полиартериит	Некротизирующее воспаление артерий среднего и мелкого размера без развития гломерулонефрита или васкулита в артериолах, капиллярах или венах
Болезнь Kawasaki	Артериит, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, ассоциированный с лимфаденопатией. Часто поражаются коронарные артерии. Могут поражаться аорта и вены. Обычно встречается у детей.
<i>Васкулиты, поражающие мелкие сосуды*</i>	
Гранулематоз Вегенера**	Гранулематозное воспаление, поражающее респираторный тракт, и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего размера (капилляры, вены, артериолы и артерии). Часто развивается гломерулонефрит
Синдром Чарга — Стросса**	Эозинофильное и гранулематозное воспаление, поражающее респираторный тракт, и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего размера и ассоциированный с астмой и эозинофилией. Возможно развитие гломерулонефрита
Микроскопический полиангиит**	Некротизирующий васкулит с немногочисленными неиммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, вены или артериолы). Может иметь место некротизирующий артериит, поражающий артерии мелкого или среднего размера. Часто наблюдается воспаление легочных капилляров и развитие гломерулонефрита
Болезнь Шенлейна — Генوخа (геморрагический васкулит)	Васкулит с иммуноглобулин-А-преобладающими иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, вены или артериолы). Характерны поражения кожи, кишечника, почечных клубочков с развитием гломерулонефрита; характерно развитие артралгий или артритов

Окончание табл. 1.1

1	2
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит	Васкулит с криоглобулиновыми иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы или артериолы) и ассоциированный с криоглобулинами сыворотки. Часто поражаются кожа и клубочки почек с развитием гломерулонефрита
Кожный лейкоцитокластический ангиит	Изолированный лейкоцитокластический ангиит без системного васкулита или гломерулонефрита.

Примечания: * — к крупным артериям относятся аорта и наиболее крупные ветви, направляющиеся к большим областям туловища (например, к конечностям, к голове и шее); к артериям среднего размера относятся большие висцеральные артерии (например, почечные, печеночные, коронарные и мезентериальные); к мелким артериям относятся дистальные артериальные сосуды, которые соединяются с артериолами (например, почечная дугообразная и междольковая артерии). Некоторые васкулиты, поражающие мелкие и крупные сосуды, могут также поражать артерии среднего калибра, но васкулиты, поражающие крупные и средние сосуды, не поражают мелкие сосуды; ** — ассоциирован с АНЦА.

Таким образом, сегодня мы можем констатировать противоречивость взглядов на место критериев АКР и определений СНСС, а также отсутствие золотых стандартов в диагностике СВ. В связи с этим эксперты Европейской лиги ревматологов (EULAR — European League Against Rheumatism) считают необходимым создание новых критериев диагностики СВ, характеризующихся высокой специфичностью и чувствительностью, способных с высокой достоверностью диагностировать СВ [7].

Как показано на рис. 1.1, при гигантоклеточном артериите и артериите Такаясу в патологический процесс (что наблюдается редко) могут вовлекаться почечные артерии, обуславливая нарушение их перфузии. При узелковом полиартериите и болезни Kawasaki (васкулиты, поражающие сосуды среднего калибра) имеет место воспаление артерий без поражения артериол и гломерулярных капилляров. Васкулиты сосудов мелкого калибра (микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарга — Стросса, болезнь Шенлейна — Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит), в отличие от васкулитов сосудов крупного и среднего калибра, характеризуются частым поражением гломерулярных капилляров с развитием гломерулонефрита [13, 15, 24].

В 2011 году состоялась Вторая интернациональная согласительная конференция в Чапел-Хилл (International Chapel Hill Consensus Conference) с целью усовершенствования номенклатуры васкулитов, включая некоторые изменения в названиях и определениях, а также



Рисунок 1.1. Преимущественное распределение васкулярных поражений при СВ

Примечание: почечные артерии среднего калибра могут вовлекаться в процесс при васкулитах с преимущественным поражением сосудов мелкого, среднего и крупного калибра, но артериолы и гломерулярные капилляры вовлекаются в процесс только при васкулитах, поражающих мелкие сосуды.

дополнительного включения ряда других васкулитов. В этой конференции приняли участие 28 экспертов из 12 стран.

Ниже представлена номенклатура и сокращения, предложенные International Chapel Hill Consensus Conference 2011 года [23].

Васкулиты крупных сосудов:

- артериит Такаясу (АТ);
- гигантоклеточный артериит (ГКА).

Васкулиты сосудов среднего калибра:

- узелковый полиартериит (УП);
- болезнь Kawasaki (БК).

Васкулиты сосудов мелкого калибра:

- АНЦА-ассоциированные васкулиты, включающие:
 - микроскопический полиангиит (МПА);
 - гранулематоз с полиангиитом (ГПА) Вегенера;
 - эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) Чарга — Стросса;

— иммунокомплексные васкулиты сосудов малого калибра, включающие:

- болезнь антигломерулярной базальной мембраны (болезнь анти-ГБМ);
- криоглобулинемический васкулит (КГВ);
- IgA васкулит Шенлейна — Геноха;
- гипокомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ) — анти-C1q васкулит.

Васкулиты сосудов различного калибра:

- болезнь Бехчета (ББ);
- синдром Когана (СК).

Васкулиты одного органа:

- кожный лейкоцитокластический васкулит;
- кожный артериит;
- первичный васкулит ЦНС;
- изолированный аортит.

Васкулиты, ассоциируемые с системными заболеваниями:

- волчаночный васкулит;
- ревматоидный васкулит;
- саркоидозный васкулит.

Васкулиты, ассоциируемые с известной этиологией:

- криоглобулинемический васкулит, ассоциируемый с вирусом гепатита С;
- васкулит, ассоциируемый с вирусом гепатита В;
- аортит, ассоциируемый с сифилисом;
- иммунокомплексный васкулит, ассоциируемый с сывороточной болезнью;
- васкулиты, ассоциируемые с раковыми заболеваниями.

1.5. Клинико-лабораторная характеристика СВ

СВ присущи симптомы и клинические проявления, обусловленные воспалением кровеносных сосудов, приводящим к ишемии/окклюзии и геморрагическим поражениям различных органов и систем.

Системные проявления:

- часто высокая лихорадка (38–39 °С);
- потеря массы тела;

- слабость и недомогание;
- полиорганность поражения;
- миалгии;
- артриты, артралгии.

В табл. 1.2 представлены симптомы и клинические проявления, обусловленные одновременным или последовательным поражением различных органов и систем в результате их ишемизации/окклюзии и геморрагических поражений. Причем клинические проявления определяются размером вовлеченных в патологический процесс сосудов и тяжестью их поражений.

Таблица 1.2. Клинические проявления при СВ сосудов различного калибра [10, 25, 26, 28]

Локализация	Клинические проявления
<i>Поражение сосудов крупного и среднего калибра</i>	
Общие сонные артерии	Головокружение, головная боль, синкопальные состояния
Верхнечелюстные артерии	Боль в челюстях при движении
Глазные артерии	Нарушение зрения
Подключичные артерии	Парестезии рук, нарушение их функции, отсутствие пульса или пульс различного наполнения и высоты на a.radialis, различные уровни АД на руках
Почечные артерии	АГ, почечная недостаточность
Мезентериальные артерии	Ишемические поражения кишечника (боль, перфорации, кровотечения)
Коронарные артерии	Стенокардия, инфаркты миокарда
Легочные артерии	Кашель, кровянистая мокрота, одышка, легочные инфаркты
<i>Поражение сосудов среднего и малого калибра</i>	
Кожа	Livedo reticularis (сетчатое ливедо), подкожные узелки, кожная сыпь, язвы, некроз кончиков пальцев рук и ног
Периферические нервы	Множественный мононеврит
Мышцы	Миалгии, миозиты
Суставы	Артриты, артралгии
Почки	Некротизирующий (полулунный) быстро прогрессирующий гломерулонефрит
ЖКТ	Эрозии, язвы, перфорации, кровотечения желудочно-кишечного тракта
Сердце	Миокардиты, аритмии
Легкие	Легочные альвеолярные геморрагии
Серозные оболочки	Плевриты, перикардиты
Глаза	Ретинальные геморрагии, склериты

Таблица 1.3. Бирмингемская шкала активности васкулита (версия 3)

Пациент № Врач:	Дата рождения: Дата оценки:	Кол-во баллов:	
Отмечайте только пункты, относящиеся к активному васкулиту. Если не выявлено нарушений, относящихся к данному разделу, отмечайте «Нет» для данного раздела		Если все выявленные нарушения обусловлены персистирующим активным васкулитом без ухудшений и новых проявлений в течение 4 недель, отметьте пункт в правом нижнем углу	
Это первая оценка данного пациента?		Да <input type="radio"/> Нет <input type="radio"/>	
	Нет <input type="radio"/> Есть <input type="radio"/>	Нет <input type="radio"/> Есть <input type="radio"/>	
1. Общие проявления	<input type="radio"/>	6. Сердце	<input type="radio"/>
Миалгия	<input type="radio"/>	Аритмии	<input type="radio"/>
Артралгия/артрит	<input type="radio"/>	Пороки сердца	<input type="radio"/>
Лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$	<input type="radio"/>	Перикардиты	<input type="radio"/>
Потеря массы тела ≥ 2 кг	<input type="radio"/>	Стенокардия	<input type="radio"/>
2. Кожа	<input type="radio"/>	Кардиомиопатия	<input type="radio"/>
Инфаркты	<input type="radio"/>	Застойная сердечная недостаточность	<input type="radio"/>
Пурпура	<input type="radio"/>		
Язвы	<input type="radio"/>	7. Абдоминальные проявления	<input type="radio"/>
Гангрена	<input type="radio"/>	Перитонит	<input type="radio"/>
Другие проявления	<input type="radio"/>	Кровянистый стул	<input type="radio"/>
3. Слизистые оболочки и глаза	<input type="radio"/>	Ишемические абдоминальные боли	<input type="radio"/>
Язвы во рту	<input type="radio"/>	8. Почки	<input type="radio"/>
Язвы на гениталиях	<input type="radio"/>	Артериальная гипертензия	<input type="radio"/>
Аднексит	<input type="radio"/>	Протеинурия	<input type="radio"/>
Значимый птоз глаз	<input type="radio"/>	Гематурия ≥ 10 эр. в п/зр.	<input type="radio"/>
Склерит/эписклерит	<input type="radio"/>	Креатинин 125–249 мкмоль/л*	<input type="radio"/>
Конъюнктивит/блефарит/кератит	<input type="radio"/>	Креатинин 250–499 мкмоль/л*	<input type="radio"/>
Затуманенное зрение	<input type="radio"/>	Креатинин ≥ 500 мкмоль/л*	<input type="radio"/>
Внезапная потеря зрения	<input type="radio"/>	Увеличение креатинина $> 30\%$ или падение клиренса креатинина $> 25\%$	<input type="radio"/>
Увеит	<input type="radio"/>		
Ретинальные изменения (васкулит, тромбоз, экссудат, геморрагия)	<input type="radio"/>	9. Нервная система	<input type="radio"/>
4. Лор-органы	<input type="radio"/>	Головная боль	<input type="radio"/>
Кровянистые выделения из носа/корки/язвы/гранулемы	<input type="radio"/>	Менингиты	<input type="radio"/>
		Органическое нарушение сознания	<input type="radio"/>
Вовлечение периназальных синусов	<input type="radio"/>	Судороги	<input type="radio"/>
Подсвязочный стеноз	<input type="radio"/>	Цереброваскулярные катастрофы	<input type="radio"/>
Кондуктивная тугоухость	<input type="radio"/>	Поражение спинного мозга	<input type="radio"/>
Нейросенсорная тугоухость	<input type="radio"/>	Паралич черепно-мозгового нерва	<input type="radio"/>

5. Легкие	<input type="radio"/>		Сенсорная периферическая нейропатия		<input type="radio"/>
Хрипы		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Узлы или полости		<input type="radio"/>	Множественный мононеврит		<input type="radio"/>
Плевриты		<input type="radio"/>	10. Другое	<input type="radio"/>	
Эндобронхиальное поражение		<input type="radio"/>	a.		<input type="radio"/>
Массивное кровохарканье/альвеолярные геморрагии		<input type="radio"/>	b.		<input type="radio"/>
			c.		<input type="radio"/>
			d.		<input type="radio"/>
Дыхательная недостаточность		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Все проявления обусловлены персистирующим заболеванием					<input type="radio"/>

Примечание: * — учитывается только при первой оценке.

Оптимальный лечебный режим, оценка прогноза и исхода заболевания у больных СВ базируются на динамической оценке активности патологического процесса и функционального состояния вовлеченных в патологический процесс органов и систем. С этой целью широко используется шкала BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score — Бирмингемская шкала активности васкулита), представленная выше, а также индекс VDI (Vasculitis Damage Index — индекс повреждения при васкулитах), представленный ниже 1.3 [6].

Таблица 1.4. Индекс повреждения при васкулитах (VDI — Vasculitis Damage Index)

Учитываются повреждения органов, которые наблюдаются со времени возникновения васкулита. У пациентов часто бывают сопутствующие заболевания, возникшие до развития васкулита, которые не должны учитываться . Регистрируйте проявления активного васкулита при помощи Бирмингемской шкалы активности васкулита. У нового пациента индекс VDI равен нулю до тех пор, пока: а) не пройдет 3 месяца после начала заболевания и б) повреждение не разовьется или не ухудшится со времени возникновения васкулита					
	Нет	Есть	Ф.И.О.		
1. Скелетно-мышечные	<input type="radio"/>		№ исследования		
Значимая мышечная атрофия или слабость		<input type="radio"/>	Дата		
			Больница		
Деформирующий/эрозивный артрит		<input type="radio"/>		Нет	Есть
Остеопороз/вертебральный коллапс		<input type="radio"/>	7. Периферические сосуды	<input type="radio"/>	
Аваскулярный некроз		<input type="radio"/>	Отсутствие пульса на одной конечности		<input type="radio"/>
Остеомиелит		<input type="radio"/>			
2. Кожа и слизистые	<input type="radio"/>		Второй эпизод отсутствия пульса		<input type="radio"/>
Алопеция		<input type="radio"/>	Стеноз крупных сосудов		<input type="radio"/>
Кожные язвы		<input type="radio"/>	Переменяющаяся хромота		<input type="radio"/>
Язвы во рту		<input type="radio"/>	Небольшая потеря тканей		<input type="radio"/>

3. Глаза	<input type="radio"/>		Большая потеря тканей	<input type="radio"/>
Катаракты		<input type="radio"/>	Повторная большая потеря тканей	<input type="radio"/>
Изменения сетчатки		<input type="radio"/>	Осложненные венозные тромбозы	<input type="radio"/>
Атрофия зрительного нерва		<input type="radio"/>	8. Желудочно-кишечные	<input type="radio"/>
Ухудшение зрения/диплопия		<input type="radio"/>	Инфаркты/резекции ЖКТ	<input type="radio"/>
Слепота одного глаза		<input type="radio"/>	Сальниковая недостаточность/панкреатит	<input type="radio"/>
Слепота второго глаза		<input type="radio"/>		
Повреждение орбитальной стенки		<input type="radio"/>	Хронический перитонит	<input type="radio"/>
4. Лор-органы	<input type="radio"/>		Стриктуры/операции на пищеводе	<input type="radio"/>
Потеря слуха		<input type="radio"/>	9. Почки	<input type="radio"/>
Закупорка носа/хронические выделения/корки		<input type="radio"/>	СКФ ≤ 50 %	<input type="radio"/>
			Протеинурия $\geq 0,5$ г/сут	<input type="radio"/>
Впадение переносицы/перфорация носовой перегородки		<input type="radio"/>	Терминальная стадия почечной недостаточности	<input type="radio"/>
Хронические синуситы		<input type="radio"/>	10. Нейропсихиатрические	<input type="radio"/>
Подсвязочный стеноз (без хирургии)		<input type="radio"/>	Когнитивные нарушения	<input type="radio"/>
Подсвязочный стеноз (после хирургического лечения)		<input type="radio"/>	Психозы	<input type="radio"/>
			Судороги	<input type="radio"/>
5. Легкие	<input type="radio"/>		Цереброваскулярные катастрофы	<input type="radio"/>
Легочная гипертензия		<input type="radio"/>	Повторные цереброваскулярные катастрофы	<input type="radio"/>
Легочной фиброз		<input type="radio"/>		
Инфаркт легкого		<input type="radio"/>	Поражение черепно-мозговых нервов	<input type="radio"/>
Плевральный фиброз		<input type="radio"/>		
Бронхиальная астма		<input type="radio"/>	Периферическая нейропатия	<input type="radio"/>
Хроническая одышка		<input type="radio"/>	Поперечный миелит	<input type="radio"/>
Дыхательная недостаточность		<input type="radio"/>	11. Другие	<input type="radio"/>
6. Сердце	<input type="radio"/>		Половая недостаточность	<input type="radio"/>
Ангиопластика		<input type="radio"/>	Костномозговая недостаточность	<input type="radio"/>
Инфаркт миокарда		<input type="radio"/>	Сахарный диабет	<input type="radio"/>
Повторный инфаркт миокарда		<input type="radio"/>	Цистит	<input type="radio"/>
Кардиомиопатия		<input type="radio"/>	Опухоли	<input type="radio"/>
Клапанные пороки		<input type="radio"/>	Другое	<input type="radio"/>
Перикардит или перикардэктомия		<input type="radio"/>	Общий индекс VDI (по 1 баллу за каждый пункт). С течением болезни индекс может увеличиваться или оставаться прежним	
Диастолическое АД ≥ 95 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов		<input type="radio"/>		

1.6. Дифференциальная диагностика СВ

Дифференциальная диагностика СВ включает инфекции, опухоли, системные заболевания соединительной ткани. Алгоритм дифференциальной диагностики СВ показан на рисунке 1.2.

Ангиография показательна при поражении сосудов крупного и среднего калибра. В дифференциальной диагностике васкулитов среднего и малого калибров важная роль отводится изучению наличия или отсутствия различных иммунных комплексов. Диагностически важным является наличие IgA или криоглобулинов.

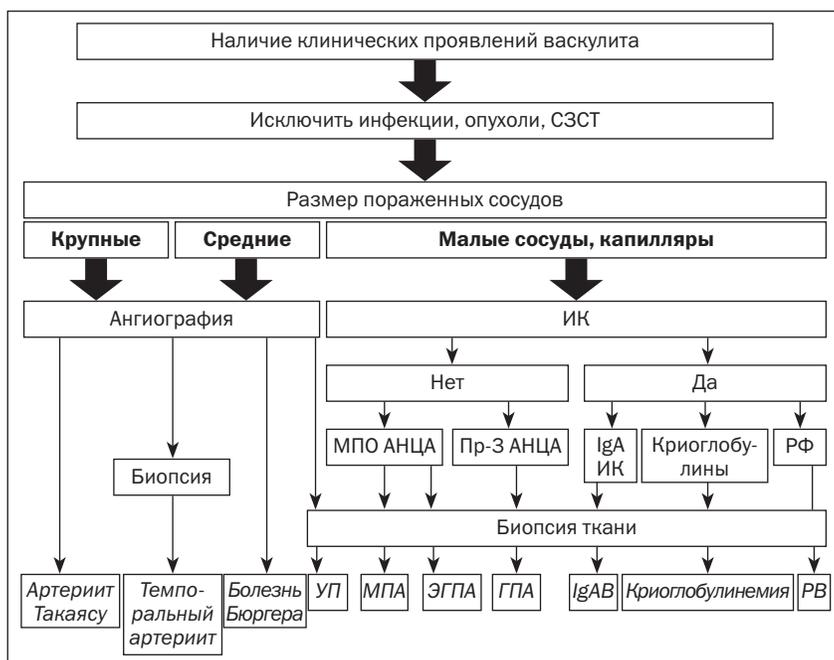


Рисунок 1.2. Алгоритм дифференциальной диагностики васкулитов [7, 10]
Примечания: СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; МПО – миелопероксидаза; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Пр-3 – протеиназа-3; ИК – иммунные комплексы; РФ – ревматоидный фактор; УП – узелковый полиартериит; МПА – микроскопический полиангиит; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Чарга – Стросса; ГПА – гранулематоз с полиангиитом Вегенера; IgAV – IgA васкулит Шенлейна – Геноха (геморрагический васкулит); РВ – ревматоидный васкулит.

Иммунные комплексы отсутствуют у больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Такие пациенты должны быть обследованы на наличие АНЦА к миелопероксидазе и протеиназе-3. У больных с васкулитами (за исключением артериита Такаясу) важную диагностическую роль играет прижизненное морфологическое исследование сосудов.

Литература

1. Насонов Е.Л. Васкулиты и васкулопатии / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — 616 с.
2. Ревматичні хвороби та синдроми: Довідник / А.С. Свінцицький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченкова. — К.: Книга плюс, 2006. — 280 с.
3. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 720 с.
4. Aortitis and aortic aneurysm in systemic vasculitis / A. Garcia-Martinez, S. Prieto-Gonzalez, P. Arguuis [et al.] // Etiology, Pathogenesis and Pathophysiology of Aortic Aneurysms and Aneurysm Rupture / Ed. by Grundmann R.T. — InTech, 2011. — Ch. 8. — P. 137-158.
5. Are classification criteria for vasculitis useful in clinical practice? Observations and lessons from Colombia / P. Patarrojo, J. Restrepo [et al.] // J. Autoim. Dis. — 2009. — № 6. — P. 1-10.
6. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis / O. Flossmann, P. Bacon, K. de Groot [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 283-292.
7. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis / N. Basu, R. Watts, I. Bajema [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — № 69. — P. 1744-1750.
8. Gonzalez M. Henoch-Schonlein purpura / M. Gonzalez, C. Garcia-Porrua // Vasculitis / Ed. by G.V. Ball, S.L. Bridges Jr. — Oxford; New York: Oxford University Press, 2002. — P. 476-494.
9. Gonzalez-Gay M. Systemic vasculitides / M. Gonzalez-Gay, C. Garcia-Porrua // Best Practice & Research Clin. Rheum. — 2002. — Vol. 16, № 5. — P. 833-845.
10. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008) // Circ. J. — 2011. — Vol. 75. — P. 474-503.
11. Guillevin L. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations / L. Guillevin, T. Dorner // Arth. Res. and Ther. — 2007. — № 9, Suppl. 2. — P. S9-S18.
12. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood. Two different expressions of the same syndrome / R. Blanco, V. Martinez-Taboada, V. Rodriguez-Valverde [et al.] // Arthritis & Rheum. — 1997. — Vol. 40, № 5. — P. 859-864.
13. Hoffman G.S. Large-vessel vasculitis. Unresolved issues / G.S. Hoffman // Arth. & Rheum. — 2003. — Vol. 48, № 9. — P. 2406-2414.

14. Jennette J. Diagnosis and management of glomerular diseases / J. Jennette, R. Falk // *Med. Clin. North Amer.* — 1997. — Vol. 81, № 3. — P. 654-677.
15. Jennette J. Small-vessel vasculitis / J. Jennette, R. Falk // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — 20. — P. 1512-1523.
16. Kallenberg C. Renal manifestations / C. Kallenberg, J. Tervaert // *Vasculitis* / Ed. by G.V. Ball, S.L. Bridges Jr. — Oxford; New York: Oxford University Press, 2002. — P. 139-149.
17. Khasnis A. Update on vasculitis / A. Khasnis, C. Langford // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 123. — P. 1226-1236.
18. Lamprecht P. Unclassified vasculitis / P. Lamprecht, N. Pipitone, W.L. Gross // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 29, Suppl. 64. — P. S81-S85.
19. Langford C. Wegener's granulomatosis: treatment / C. Langford, M. Sneller // *Vasculitis* / Ed. by G.V. Ball, S.L. Bridges Jr. — Oxford; New York: Oxford University Press, 2002. — P. 368-375.
20. Neshar G. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica / G. Neshar // *Vasculitis* / Ed. by G.V. Ball, S.L. Bridges Jr. — Oxford; New York: Oxford University Press, 2002. — P. 255-277.
21. Rai A. Henoch-Schonlein purpura nephritis / A. Rai, C. Nast, S. Adler // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10, № 12. — P. 2637-2644.
22. Rao J. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classifications criteria in the diagnosis of vasculitis / J. Rao, N. Allen, T. Pincus // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 129. — P. 345-352.
23. Rasmussen N. The 2012 revised international Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of the vasculitides / N. Rasmussen // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71, Suppl. 3. — P. 16.
24. Seo P. Large-vessel vasculitis / P. Seo, J. Stone // *Arth. & Rheum.* — 2004. — Vol. 51, № 1. — P. 128-139.
25. Systemic Vasculitis / P. Sharma, S. Sharma, R. Baltaro, J. Hurley // *Am. Fam. Physician.* — 2011. — Vol. 83, № 5. — P. 556-565.
26. Watts R. Vasculitis and related rashes / R. Watts, D. Scott // *ABC of rheumatology*, 4th ed. / Ed. by A. Adebajo. — Blackwell, 2010. — Ch. 23. — P. 148-155.
27. Watts R. Vasculitis in Clinical Practice / R. Watts, D. Scott. — Springer, 2010. — 198 p.
28. Weyand C.M. Medium- and large-vessel vasculitis / C.M. Weyand, J.J. Goronzy // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 349. — P. 160-169.